



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 FEVRIER 2020

sofosbuvir / velpatasvir
EPCLUSA 400 mg/ 100 mg, comprimé pelliculé

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes.

01 CONTEXTE

Il s'agit dans ce présent avis de modifications du RCP (variation de type II) de la spécialité EPCLUSA 400 mg/ 100 mg (sofosbuvir / velpatasvir), comprimé pelliculé, notamment suite à l'inclusion de nouvelles données sur l'utilisation des produits à base de sofosbuvir chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été principalement modifiées sont les suivantes :

- ▶ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
 - Modification du paragraphe concernant les patients ayant une insuffisance rénale (IR) : il existe désormais des données certes limitées chez les patients en IR sévère et en insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse.
- ▶ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
 - Précision sur l'utilisation d'EPCLUSA chez les patients atteints d'IR sévère et présentant une IRT nécessitant une hémodialyse.
- ▶ « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
 - Ajout d'un paragraphe sur l'effet d'un traitement par antiviraux à action direct (AAD) sur les médicaments métabolisés par le foie.
 - Ajout d'un paragraphe sur les patients traités avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase.
- ▶ « 4.8. Effets indésirables »
 - Ajout d'un paragraphe concernant l'exposition au métabolite du sofosbuvir chez les patients présentant une IR.
- ▶ « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques »
 - Ajout des données d'un essai de phase 2 (GS-US-342-4062) chez des patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse, qui a évalué 12 semaines de traitement par EPCLUSA chez 59 patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse.
- ▶ « 5.2. Propriétés pharmacocinétiques »
 - Précisions relatives au paragraphe sur l'IR : l'effet des divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions aux composants d'EPCLUSA (sofosbuvir / velpatasvir) en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale a été étudié.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 19/10/2016).

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 février 2020
Présentations concernées	<u>EPLCUSA 400 mg/ 100 mg, comprimé pelliculé</u> B/1 flacon de 28 comprimés (CIP : 34009 300 673 1 4)
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 6 juillet 2016 Date du dernier rectificatif : 21 octobre 2019
Code ATC	J05AP55 (antiviraux pour le traitement des infections HCV)

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP D'EPCLUSA

RCP EPCLUSA 27/09/2019	RCP EPCLUSA 23/10/2019
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. [...] 4. INFORMATIONS CLINIQUES [...] 4.2 Posologie et mode d'administration [...] <i>Insuffisance rénale</i> Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2). [...] 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <u>Insuffisance rénale</u> Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'Epclusa n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'Epclusa en association avec la ribavirine, veuillez consulter	▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. [...] 4. INFORMATIONS CLINIQUES [...] 4.2 Posologie et mode d'administration [...] <i>Insuffisance rénale</i> Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) et présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Epclusa peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2). [...] 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <u>Insuffisance rénale</u> Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. Epclusa peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). En cas d'utilisation d'Epclusa en

également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée et une étude de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1, comme résumé dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

association avec la ribavirine, veuillez consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité d'emploi d'Epclusa a été évaluée au cours d'une étude non contrôlée de 12 semaines incluant 59 sujets présentant une IRT nécessitant une hémodialyse (étude 4062). Dans ce contexte, l'exposition au métabolite GS-331007 du sofosbuvir était multipliée par 20, dépassant les niveaux auxquels des effets indésirables ont été observés au cours des essais précliniques. Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables et des décès n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients présentant une IRT.

[...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée, une étude de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1 et un essai de phase 2 chez des patients infectés par le VHC et présentant une IRT nécessitant une dialyse, comme résumé dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, présentant une co-infection VHC/VIH-1	Epclusa pendant 12 semaines (106)

NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué)
[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF+RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF+RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, présentant une co-infection VHC/VIH-1	Epclusa pendant 12 semaines (106)
GS-US-34 2-4062	NT et PT avec ou sans cirrhose, présentant une IRT nécessitant une dialyse	Epclusa pendant 12 semaines (59)

NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué)
[...]

Études cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale (étude 4062)

L'étude 4062 était un essai clinique en ouvert qui a évalué 12 semaines de traitement par Epclusa chez 59 patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse. Les proportions de patients infectés par un génotype 1, 2, 3, 4, 6 ou indéterminé du VHC étaient 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 %, et 9 %, respectivement. À l'inclusion, 29 % des patients présentaient une cirrhose, 22 % étaient des patients préalablement traités, 32 % avaient eu une transplantation rénale, 92 % étaient sous hémodialyse, et 8 % étaient sous dialyse péritonéale ; la durée moyenne de dialyse était de 7,3 ans (bornes : 0-40 ans). Le taux global de RVS était de 95 % (56/59) ; parmi les trois patients n'ayant pas obtenu de RVS12, un a terminé le traitement par Epclusa et a rechuté et deux ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.
[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Pharmacocinétique chez les populations particulières

[...]

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²), l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'ASC_{0-inf} du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, alors qu'elle était supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse, respectivement. L'ASC_{0-inf} du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, l'ASC_{inf} du velpatasvir était de 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

[...]

[...]

Pharmacocinétique chez les populations particulières

[...]

Insuffisance rénale

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux composants d'Epclusa en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 18.

Tableau 18 : Effet des divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir, GS-331007 et velpatasvir en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC	
	IR légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m ²)	IR modéré (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m ²)	IR sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m ²)	IRT nécessitant une dialyse administré 1 h avant la dialyse	IRT nécessitant une dialyse administré 1 h après la dialyse	IRT nécessitant une dialyse (DFGe < 30 mL/min/1,73 m ²)
Sofosbuvir	1,6 fois ↑	2,1 fois ↑	2,7 fois ↑	1,3 fois ↑	1,6 fois ↑	~2 fois ↑
GS-331007	1,6 fois ↑	1,9 fois ↑	5,5 fois ↑	≥ 10 fois ↑	≥ 20 fois ↑	~7 fois ↑
Velpatasvir	■	■	1,5 fois ↑	■	■	1,4 fois ↑

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²). Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée.

Chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère traités par 200 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) ou

	400 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) pendant 24 semaines ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) pendant 12 semaines, les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 étaient cohérentes avec celles observées chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). Les pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été étudiées chez des patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités par Epclusa (n = 59) pendant 12 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les essais de phase 2/3 portant sur l'association sofosbuvir/velpatasvir. [...]
--	--